

# *Gli anticoagulanti orali: una storia esemplare sulla ricerca in medicina*

MARCO MOIA

In Italia, i pazienti in cura con i farmaci anticoagulanti orali, che si chiamano dicumarolici, sono più di mezzo milione. Tutti abbiamo un parente, un amico, un conoscente per il quale la terapia anticoagulante è diventata insostituibile compagna di vita. Essere in cura con questi farmaci vuol dire sottoporsi a regolari controlli del sangue. Elementi fondamentali per rendere efficace e sicura questa terapia che, altrimenti, è inutile o potenzialmente molto pericolosa, sono un esame di laboratorio accurato e, in base al risultato del test, una prescrizione personalizzata e corretta del farmaco.

Chi prende anticoagulanti da molti anni ha toccato con mano alcuni importanti miglioramenti nella cura: test di laboratorio più rapidi e sicuri, computer che aiutano il medico nella prescrizione, piccoli apparecchi portatili per farsi il test da soli, trasmissione dei risultati e delle terapie per fax, per e-mail, per SMS. Questo ha portato a maggiore efficacia, meno rischi, riduzione dei tempi di attesa, migliore efficienza degli ospedali nell'erogare il servizio. C'è però una cosa che non è cambiata, da almeno 50 anni: il farmaco! Potrebbe sembrare strano, in un mondo dove la tecnologia e le leggi del mercato, sempre più pressanti, ci hanno abituati al cambiamento continuo. Proviamo a pensare: il nostro telefonino, appena acquistato, è già vecchio, fuori produzione. L'evoluzione dei farmaci non è così rapida (o per lo meno, non lo è ancora). Per sviluppare, sperimentare, registrare presso le autorità sanitarie e, infine, commercializzare una nuova molecola sono necessari alcuni anni. Tuttavia, anche tra i farmaci più anziani, gli anticoagulanti orali detengono un vero primato di longevità. Ora potremmo essere arrivati ad una svolta. Poche settimane fa è apparso sul *New England Journal of Medicine*, la più letta e prestigiosa rivista medica del mondo,

un editoriale dal titolo: "Curare la trombosi nel XXI secolo". Nell'editoriale venivano commentati i risultati di alcuni recentissimi studi su nuovi farmaci anticoagulanti destinati, forse, a rivoluzionare la terapia anticoagulante. Non più controlli di laboratorio: un paio di pillole al giorno, o una iniezione alla settimana, ed ecco la terapia che va bene per tutti. Quando avverrà tutto questo? Quali rischi potrebbero esserci? Quale sarà l'impatto, anche economico, che dovranno sostenere i servizi sanitari in tutto il mondo? Chi potrà permettersi eventuali costi aggiuntivi? Non abbiamo ancora solide risposte a tutte queste domande: quindi è opportuno mantenere la dovuta prudenza. E' invece innegabile che molti pazienti si gioveranno dei nuovi farmaci e, per il medico, sarà estremamente utile avere a disposizione altre armi efficaci contro la trombosi. Ma in attesa delle necessarie verifiche, scientifiche ed economiche, è interessante ripercorrere dall'inizio la storia dei farmaci anticoagulanti orali ed in particolare del loro capostipite, il warfarin. Intanto è necessario sapere che proprio il warfarin, il più vecchio di questi farmaci, è ancora oggi la molecola anticoagulante orale più utilizzata nel mondo, dopo oltre 50 anni di onorato servizio. Niente male per una medicina che aveva iniziato la sua carriera come... veleno per topi. Questa è una storia, come tutte le storie, profondamente esemplare: come molte altre nella scienza è una storia fatta di eventi casuali, di intuizioni geniali, di forti motivazioni, di buona volontà e di molto, molto lavoro. A questi elementi, nel caso del warfarin, si aggiunge qualche sorprendente colpo di scena, e tra questi l'intervento "involontario" di un personaggio assai famoso per motivi che nulla hanno a che vedere con scienza e medicina. Possiamo dare inizio alla storia in un freddo e piovoso mattino nel febbraio 1933. Siamo negli Stati Uniti. E'

sabato: un modesto allevatore di bovini, tale Ed Carlson, sfidando la gelida tempesta del Midwest, attraversa quasi tutto lo stato del Wisconsin sul suo malandato furgone. Trasporta il cadavere di una giovenca, morta per emorragia, ed un secchio del suo sangue che non vuole saperne di coagularsi. Finalmente arriva all'Istituto di Medicina Veterinaria di Madison, semi deserto per il week-end, e cerca qualcuno che gli dia retta. L'unica porta che trova aperta è quella del laboratorio di biochimica. Ed Carlson scarica sul pavimento del laboratorio la carcassa del povero animale ed il secchio con il suo ondeggiante contenuto che schizza un po' dappertutto. E' facile immaginare con quale stupore e disgusto Carl Link, il direttore del laboratorio, ed un suo giovane studente assistano alla scena. Chiedono spiegazioni. Il povero allevatore è disperato, nell'ultima settimana ha già perso 3 dei suoi bovini nello stesso modo: emorragia. Chiede aiuto alla scienza. Il dottor Link è imbarazzato. Il problema è già diffuso nella zona, conosciuto nei fatti, ma non nelle cause. Un'epidemia davvero strana: l'unica cosa che si sa è che, per evitare le emorragie, bisogna somministrare ai bovini foraggio fresco, quasi introvabile in quel gelido inverno del '33. Quando poi iniziano le emorragie, la sola speranza per salvare le povere bestie è trasfonderle con il sangue di un animale sano, una terapia improponibile in un piccolo allevamento del Wisconsin. Il dottor Link cerca di spiegare pacatamente queste cose, ma i suoi suggerimenti gettano nello sconforto il povero Ed Carlson che, con la mente gravida di cattivi pensieri sull'inutilità e la supponenza degli scienziati, riprende il suo furgone per fare ritorno alla fattoria. A questo punto, il primo colpo di scena: nel laboratorio del dottor Link scoppia un violento battibecco. Wilhelm Shoefel è il giovane studente, da poco emigrato negli USA, che sta facendo il suo tirocinio nel laboratorio di Link. E' infuriato per quanto ha sentito e non risparmia critiche al suo capo: "Come ha potuto dare a quel pover'uomo delle informazioni così assurde?" sembra abbia esclamato Shoefel, nel suo inglese molto approssimativo. "Dove mai potrà trovare queste cose, in pieno inverno, un allevatore del Wisconsin?". Shoefel ha origini contadine e



*Dall'alto:*

Carl Link, al quale va probabilmente attribuito il principale merito della scoperta del warfarin, nel suo laboratorio a Madison nel Wisconsin.

Washington, 1 Novembre 1956: Eisenhower in ottima forma, durante la campagna per l'elezione a presidente degli Stati Uniti. (Era stato curato con il warfarin per una trombosi coronarica) (vedasi testo a pag. 29).

Confezioni originali del warfarin: a sinistra il farmaco, a destra il topicida, reclamizzato con slogan convincenti.



prende molto a cuore il problema. Nonostante la perplessità del suo capo, raccoglie il sangue della giovenca ed inizia a studiarlo. E' accertato che la sintassi e la pronuncia inglese del giovane Shoefel fossero pessime, ma il carattere doveva essere piuttosto solido. Riesce a convincere il dottor Link ad occuparsi a tempo pieno delle emorragie dei bovini. Le ricerche portano a capire che la causa di quelle emorragie non è una malattia contagiosa, virale o batterica, ma una sostanza chimica contenuta nel foraggio. La malattia verrà chiamata "sweet clover disease". I bovini, durante l'inverno, vengono alimentati con un foraggio conservato, ricco di "trifoglio odoroso". Questo trifoglio, fermentando, produce grandi quantità di una sostanza chimica, chiamata poi dicumarolo: il veleno che rende incoagulabile il sangue e causa le emorragie irrefrenabili. Ci vogliono però quasi 6 anni perché Link e Colleghi riescano a cristallizzare la sostanza anticoagulante, il dicumarolo. Di circa 150 molecole ad azione anticoagulante, ne viene selezionata una particolarmente attiva, chiamata warfarin. Il nome nasce dalle iniziali della fondazione che finanzia le ricerche, la Wisconsin Alumni Research Foundation (uno dei pochi finanziamenti che abbia mai avuto la ricerca sulla terapia anticoagulante, ma questa è un'altra storia che riprenderò più avanti). Si scopre anche un antidoto efficace per neutralizzare l'effetto del warfarin in caso di necessità. E' una sostanza chiamata vitamina K (da "Koagulation") scoperta alla fine degli anni '20 da un ricercatore danese, Henrik Dam. A questo punto ci sono tutti gli elementi per ipotizzare l'uso del warfarin come farmaco. E invece no. Forse la scarsa consapevolezza che molte gravi malattie (infarto, ictus, embolia polmonare) sono causate dalla trombosi, forse il timore di una tossicità molto elevata frenano tale logica ipotesi. Si fa invece strada un'altra idea. Il warfarin è un "concentrato" di una sostanza in grado di uccidere i bovini: perché non utilizzarlo per eliminare animali dannosi? Così il primo impiego del warfarin, alla fine degli anni '40, non è la cura degli esseri umani, ma l'eliminazione di topi. Il warfarin acquista in breve tempo fama di topicida efficace ed a basso costo. Il topo, animale furbo e con una vita socia-

le complessa, è in grado di difendersi da veleni ad azione rapida. I roditori, infatti, diffidano di un'escsa vicino alla quale ci sia il cadavere di un altro membro della loro specie, girano al largo, non "abboccano". Il warfarin, invece, agisce a distanza di qualche giorno. L'effetto letale avviene in un luogo ben lontano da quello di avvelenamento: difficile, anche per il topo più avveduto, mettere in relazione l'avvelenamento con l'appetitosa escsa ingerita dal compagno molte ore prima. La popolarità del warfarin come topicida giova alle vendite del prodotto, ma costituirà un grosso ostacolo psicologico, per i pazienti e anche per i medici, alla sua successiva carriera di farmaco. La prima perplessità da superare è quella dei medici: si ritiene il warfarin troppo tossico per l'uso nell'uomo. Questo timore dura fino a che un marinaio assume un'ingente quantità di topicida a scopo suicidario. Un po' di vitamina K ed il marinaio riesce a salvarsi. Il fatto rimette in discussione il possibile uso del warfarin come farmaco, però la sua reputazione come medicina è ovviamente molto bassa fra i potenziali pazienti. Chi è disposto a curarsi con veleno per topi? Come superare tali comprensibili, anche se ingiustificate paure? Ed ecco entrare involontariamente nella nostra storia un famosissimo personaggio. Siamo nel 1953. In quell'anno il presidente degli Stati Uniti, Dwight D. Eisenhower ha una trombosi coronarica. Eroe di guerra, uomo di pochi dubbi e di molte, rapide decisioni, vuole il farmaco più potente al momento disponibile, il warfarin. Non si lascia certo intimorire da un veleno per topi. La terapia ha successo, tanto che Ike verrà rieletto per un secondo mandato presidenziale. Bisogna onestamente ammettere, viste le scarse conoscenze sul dosaggio ottimale del warfarin che si avevano allora, che la buona sorte e l'energia personale del Presidente Eisenhower abbiano giocato un ruolo più importante del farmaco stesso nella sua guarigione. Come noto, la fortuna arride agli audaci. Comunque sia, da quel momento il warfarin, pur restando un buon veleno per topi, diventa anche un medicinale ambito: un farmaco che ha guarito il Presidente degli Stati Uniti, amato eroe di guerra, è nei desideri di ogni buon americano. La strada del warfarin come valida terapia anti-

coagulante sembra a questo punto spianata, ma ci sono ancora un po' di problemi da risolvere. Si scopre quasi subito che ogni paziente ha una sua particolare sensibilità al farmaco. Non è possibile dare la stessa dose a tutti, pena l'inefficacia della terapia in alcuni, e gravi emorragie in altri. Quindi è necessario fare un esame di laboratorio, il tempo di protrombina, e regolare la dose in base al suo risultato almeno una volta al mese. Ma, inaspettatamente, anche con questo controllo le emorragie sono assai frequenti e talvolta gravi. Cosa strana, queste emorragie avvengono molto più spesso negli Stati Uniti, mentre nei pazienti europei, che pure prendono la stessa medicina, il problema è molto minore. Il paradossale fenomeno non dipende dalla razza o dalla lingua (anche gli inglesi hanno meno emorragie degli americani e, nonostante le molte ironie sull'argomento, parlano la stessa lingua), ma dipende dai reagenti usati per fare il test di laboratorio. I reagenti americani, derivati dal cervello di coniglio, "sentono" poco l'effetto del warfarin. Così il medico è indotto ad aumentare troppo la dose e si passa dall'effetto terapeutico a quello... topicida. I reagenti migliori sono invece derivati dal cervello umano, e non in senso metaforico. Proprio il cervello umano, fino all'avvento della biologia molecolare sarà infatti la miglior fonte di questi reagenti di laboratorio. Dobbiamo arrivare alla metà degli anni '60 per avere validi standard, con test di laboratorio semplici ma sicuri, ed è necessario un altro decennio per individuare "intervalli" terapeutici ben definiti che, sostanzialmente, utilizziamo ancora oggi. Gli ultimi sviluppi hanno riguardato la realizzazione di programmi per computer che aiutano il medico a prescrivere la dose appropriata per ogni singolo paziente. E poi, strumenti portatili, efficienti anche se ancora costosi, che permettono al paziente di farsi da solo l'esame della coagulazione in qualunque momento, in qualunque parte del mondo. Infine, l'uso di Internet che permette un rapidissimo scambio di informazioni fra medico, paziente ed ospedale. Così il risultato del tempo di protrombina può essere trasmesso in tempo reale, il medico può suggerire la terapia anche se si trova a distanza di migliaia di chilometri, ed il paziente può

ricevere di ritorno la prescrizione via fax, SMS, e-mail.

Giunti ai nostri giorni, prima di guardare al futuro, vorrei fare una riflessione sul warfarin e sulla sua storia. Il warfarin costa pochissimo, l'equivalente di pochi centesimi di Euro a compressa. Come si conviene ad un topicida, la sostanza chimica è veramente a buon mercato e gran parte del (modestissimo) prezzo in farmacia immagino derivi da confezionamento e distribuzione. Un grande pregio. Ma anche un enorme difetto: questa molecola (e le molecole consimili come l'acenocumarolo) rendono assai poco in termini di business. La mancanza di interesse economico da parte dell'industria farmaceutica ha portato a scarsissima disponibilità di denaro per la ricerca scientifica sui dicumarolici. Quasi tutto quello che vi ho raccontato, e cioè mezzo secolo di progressi e scoperte sulla terapia anticoagulante, è avvenuto per la dedizione di medici e biologi "indipendenti" che, nei casi più fortunati, hanno potuto valersi del modesto supporto economico di qualche società scientifica. Come quel finanziamento della Wisconsin Alumni Research Foundation che ha dato il via alla storia del warfarin ed il nome al farmaco. Osservando il presente con il dovuto pessimismo della ragione, credo che sarà sempre più difficile riproporre una ricerca indipendente, magari un po' eroica (e qui non alludo al Presidente Eisenhower), certamente spinta da motivi etici oltre che da tanta buona volontà, sul tipo di quella che vi ho raccontato fin ora. Ormai le necessità organizzative, il rispetto delle norme, la richiesta di tecnologia avanzata e costosa rendono improponibile una ricerca sui farmaci che non abbia solide basi finanziarie. Questa constatazione mi rattrista, forse per un certo personale spirito romantico, ma soprattutto mi preoccupa. L'industria farmaceutica, per sopravvivere, crescere, investire in ricerca, deve creare legittimi profitti. Ma mi chiedo: se oggi venisse individuata qualche sostanza (magari un insetticida) potenzialmente efficace in terapia nell'uomo, ma troppo economica per giustificare investimenti da parte dell'industria, quali probabilità avrebbe di percorrere una strada come quella del warfarin e finire nell'armamentario del medico? Credo che

la comunità scientifica ed i Sistemi Sanitari, sempre più in difficoltà nel rispondere economicamente alle esigenze della popolazione, ma spesso latitanti nel sostegno alla ricerca medica, debbano affrontare questo problema.

Per concludere la nostra storia, vorrei tornare all'editoriale del New England Journal of Medicine. Dopo oltre mezzo secolo di onorato servizio, con l'avvento di nuovi farmaci che non richiedono controlli di laboratorio e che promettono di essere assai più comodi per il paziente, molti pensano che sia giunto per il warfarin l'ora del declino. Qualcuno ha già proposto di riporlo in un armadio.

Mi sembra prematuro. Per ora, teniamoci ben stretto anche il warfarin come farmaco. Poi, magari nella nostra cantina, un topicida efficace ed economico potrebbe sempre rendersi utile.

#### **Bibliografia**

Shapiro S.S., *Treating Thrombosis in the 21st Century*. The New England Journal of Medicine 2003 ;349:1762

Schonfield F.W., *Damaged sweet clover. The cause of a new disease in cattle simulating septicemia and blackleg*. Journal of the American Veterinary Medical Association 1924; 64:553

Duxbory McD. B. and Poller L., *The oral anticoagulant saga: past, present, and future*. Clinical and Applied Thrombosis and Haemostasis 2001;7:269

Rosendaal F.R., Cannegieter S.C. et al., *A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy*. Thrombosis and Haemostasis 1993; 69:236

Poller L. Siach C.R et al., *European Concerted Action on Anticoagulation. Multicenter randomized study of computerised anticoagulation dosage*. Lancet 1998; 352:1505

Manotti C., Moia M. et al., *Effect of computer-aided management on the quality of treatment in anticoagulated patients: a prospective, randomized, multicenter trial of APROAT (Automated Program for Oral Anticoagulant Treatment)*. Haematologica 2001; 86:1060